

of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). / JAMA. – 2001. – May 16. – 285(19):2486-97.

2. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. / Mayo Clin Proc. – 2014. – Mar;89(3):335-45. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.11.011.

3. Анализатор состава тела Tanita BC-545. Инструкция по эксплуатации // [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://tanita.lv/img/articles/vesy-analizatory-tanita-bc-545.pdf>.

4. Николаев, Д.В. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека / Д.В. Николаев, С.П. Щелыкалина // – Москва : РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016. – 152 с.

ПЕРВИЧНЫЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ДЕКАГИДРОХИНОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ПРЕДМЕТ ОБНАРУЖЕНИЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИ-АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**¹Гончарук В.В., ¹Борисенко О.А., ¹Бубен А.Л., ²Соколов Н.К.,
¹Вдовиченко В.П.**

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»

²ООО «НПК Биотест»

Актуальность. Для подавления боли в медицине широко используются наркотические (опиоидные) и ненаркотические (неопиоидные) анальгетики. Опиоиды обладают более выраженным действием и применяются при боли высокой интенсивности невоспалительного происхождения (инфаркт миокарда, травмы, ожоги, колики, хирургические операции, послеоперационные боли). Однако вызывают зависимость, запор, спазм желчевыводящих и мочевыводящих путей, угнетают дыхание. Неопиоидные анальгетики используются преимущественно при болях воспалительного характера слабой и средней интенсивности. Они обладают ulcerогенным действием, нефро-, гепатотоксичны [1, 2].

Одним из новых перспективных классов, обладающих выраженной биологической активностью, являются производные декагидрохинолина. У различных представителей этой группы соединений выявлены множественные эффекты: нейротропное, психотропное, противоаритмическое, спазмолитическое, а также анальгетическое действие [3, 4]. Вышеизложенное свидетельствует, что имеющиеся в арсенале медицины анальгетики далеки от идеала, а изучение производных декагидрохинолина как обезболивающих средств весьма перспективно.

Цель. Скрининг на предмет наличия анальгетической активности новых производных декагидрохинолина.

Методы исследования. Объект исследования – 10 производных декагидрохинолина, синтезированных в АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова» (г. Алматы) под руководством академика К.Д. Пралиева.

Каждое соединение обозначено лабораторным шифром ФАВ (фармакологически активное вещество) и порядковым номером.

Исследование проведено на белых мышах обоего пола массой 35-40 г. Животные содержались в стандартных пластиковых клетках по 8 особей в каждой. Они имели свободный доступ к воде и корму *ad libitum*. Для проведения экспериментов формировали равноценные группы методом рандомизации по массе тела в качестве ведущего признака. Изучаемые производные декагидрохинолина разводили в смеси универсального поверхностно активного вещества TWIN-80 с водой в соотношении 1:10. Все соединения вводились под кожу в объёме растворителя из расчёта 20 мл/кг массы животного. Контрольные животные получали аналогичный объём смеси TWIN-80 с водой. На *первом этапе* исследования изучаемые производные декагидрохинолина вводили в дозе $1/4$ спрогнозированного *in silico* LD₅₀, затем, на *втором этапе*, наиболее активные вещества – и в дозе $1/8$ LD₅₀.

Болевую чувствительность оценивали с помощью метода «горячей пластинки». После инъекции исследуемого вещества животное аккуратно помещали на нагретую до 55–56°C металлическую площадку, постоянная температура которой поддерживалась с помощью ультратермостата. Регистрировали время от помещения на горячую площадку до начала облизывания лапок (передних и/или задних) – латентное время реакции на боль. При этом остальные поведенческие реакции игнорировали [5]. Латентное время оценивали до введения исследуемых соединений, а также через 10, 20, 30, 60 минут после этого, для активных веществ – и через 2 часа. В случае, если животное не проявило активности в течение 90-секундного интервала, его убирали с горячей поверхности, а за латентное время принимали 90 секунд.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 (StatSoft. Inc.), а также в среде RStudio v. 0.99.491 (R v. 3.1.3). Определяли вид распределения. Поскольку последнее в большинстве групп данных отличалось от нормального, при описании количественных признаков пользовались медианами (Me) и интерквартильными интервалами (значения 25-го и 75-го перцентилей). Сравнение с контролем проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Процедура множественных сравнений реализовывалась с использованием критериев Крускала-Уоллиса и Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера (Dwass-Steel-Critchlow-Fligner): в случае, когда тест Крускала-Уоллиса показывал наличие статистически значимых различий между группами, проводили процедуру множественных апостериорных попарных сравнений методом Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера (Dwass-Steel-Critchlow-Fligner). Статистически значимым различие между оцениваемыми группами считалось при $p < 0,05$ [6, 7].

Результаты и их обсуждение. *Первый этап – доза ФАВ $1/4$ LD₅₀.* Латентное время реакции на боль у контрольной группы мышей составляет 10-12 секунд. Установлено, что ФАВ-62, ФАВ-68, ФАВ-72, а также ФАВ-75 в дозе $1/4$ LD₅₀ не изменяют этот параметр. ФАВ-66 увеличивает время латентной реакции на боль на 20, 30 и 60 минутах, ФАВ-69 – на 10, 20 и 30 минутах в

среднем в 2 раза. У животных, принимавших ФАВ-70 и ФАВ-71 в дозе $1/4 LD_{50}$, оно повышается на 10, 20, 30, а также 60 минут в 4-7 раз. Эффект ФАВ-74 развивается на 20 минуте (удлиняется на 80%), его действие усиливается (190%) и сохраняется до 30 минуты. ФАВ-76 увеличивает время латентной реакции на боль на 10, 20 и 30 минутах соответственно на 70, 20 и 50%. Кроме того, необходимо отметить, что после введения ФАВ-69, а также ФАВ-74 и ФАВ-72 в дозе $1/4 LD_{50}$ на 10-15 минутах наблюдались кратковременные судороги и возбуждение.

Второй этап – $1/8 LD_{50}$. На основании вышеизложенных данных для проведения второго этапа исследований нами были отобраны ФАВ-70 и ФАВ-71, как самые эффективные соединения. ФАВ-70 в дозе $1/8 LD_{50}$ удлиняет время латентной реакции на боль в 2 раза на 10, 20 и 30 минутах. ФАВ-71 в дозе $1/8 LD_{50}$ увеличивает этот показатель на 10, 20, 30, 60, 120 минутах в 3-5 раз. При введении в дозах меньших, чем $1/8 LD_{50}$ ни одно из соединений не оказало анальгетического действия.

Вышеизложенное позволяет рекомендовать ФАВ-70 и ФАВ-71 для дальнейшего углубленного доклинического исследования, с целью установления механизма действия, а также сопоставления их активности и эффективности с известными анальгетиками.

Выводы: 1. В ряду изученных производных декагидрохинолина выраженными анальгетическими свойствами в дозе $1/4 LD_{50}$ обладают два соединения: ФАВ-70 и ФАВ-71. 2. ФАВ-66, ФАВ-69, ФАВ-74, ФАВ-76 оказывают небольшой и непродолжительный обезболивающий эффект. 3. ФАВ-70 и ФАВ-71 сохраняют анальгетическое действие и в дозе $1/8 LD_{50}$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вдовиченко, В.П. Фармакология и фармакотерапия: справочник / В. П. Вдовиченко. – Минск: БОФФ, 2016 – 896 с.
2. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В. Г. Кукес. – Москва: Гэотар-медиа, 2012 – 976.
3. Прихожий, С. С. Противоаритмическая активность некоторых производных декагидрохинолина : автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.25 / С. С. Прихожий ; Смолен. гос. мед. ин-т. – Смоленск, 1985 – 44с.
4. Тараков, С. А. Синтез производных пиперидина и декагидрохинолина, их аналитические и психотропные свойства / С. А. Тараков [и др.] // Изв. АН Каз. ССР Сер. хим. – 1985. – № 4. – С. 36-39.
5. In vivo модели для изучения анальгетической активности / Д. А. Бондаренко [и др.] // Биомедицина. – 2011. – № 2. – С. 84–94.
6. Мастицкий, С. Э. Статистический анализ и визуализация данных с помощью: электронная книга / С. Э. Мастицкий, В. К. Шитиков [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://r-analytics.blogspot.com/>. – Дата доступа: 01.09.2015.
7. Critchlow, D. E. On distribution-free multiple comparisons in the one-way analysis of variance / D. E. Critchlow, M. A. Fligner // Communications in Statistics: Theory and Methods. – 1991. – № 20. – P. 127–139.